

**U. PORTO**



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR  
UNIVERSIDADE DO PORTO

Dissertação - Artigo de Revisão Bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina 2010/11

## **DA QUERATOSE ACTÍNICA AO CARCINOMA ESPINOCELULAR**

Andreia Cristina Braz Pires

Orientadora:

**Dr.<sup>a</sup> Mónica Ferreira Caetano**

---

PORTO, JUNHO 2011

## **ARTIGO DE REVISÃO**

### **DA QUERATOSE ACTÍNICA AO CARCINOMA ESPINOCELULAR**

Andreia Cristina Braz Pires<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Aluna do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina

Endereço: Rua Henrique Alves da Costa, nº 24, 3º Esq, Frt; 4250-549 Porto

E-mail: Andreia.bp@hotmail.com

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

*Endereço: Largo Prof. Abel Salazar 2, 4099-003 Porto.*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à Dr.<sup>a</sup> Mónica Caetano, pela disponibilidade manifestada para orientar este trabalho e pela preciosa ajuda na definição do seu objectivo, pela exigência de método e rigor, pela incansável orientação científica, pela revisão crítica do texto, pelos esclarecimentos e sugestões, pela acessibilidade e simpatia demonstradas, pela confiança que sempre me concedeu e pelo permanente estímulo.

O meu profundo agradecimento aos meus pais, pelos ensinamentos, por serem os meus maiores pilares e porque sem eles nada seria possível. Muito obrigada pelo amor e pela infinita compreensão e inspiração, imprescindíveis à conquista desta etapa.

Ao meu irmão Tiago pela força, pela cumplicidade inigualável e pela valorização constante dos meus potenciais.

Obrigada Rafael, por estares incondicionalmente do meu lado e todos os dias me fazeres acreditar que conseguimos sempre mais. Obrigada de todo o coração pela paciência, o carinho e compreensão inestimáveis.

Obrigada a todos que embora não referidos, de uma forma ou de outra, estiveram do meu lado.

**RESUMO:** O cancro de pele não-melanoma (Carcinoma Espinocelular e Carcinoma Basocelular) é o tipo de cancro mais frequente em todo o mundo e constitui mais de 90% de todos os cancros cutâneos malignos. Apesar da sua taxa de mortalidade ser relativamente baixa, uma incidência crescente nos últimos anos associada a elevadas taxas de morbilidade e a terapêuticas onerosas, transformaram-no num problema de saúde pública mundial. O Carcinoma Espinocelular é uma neoplasia dos queratinócitos da camada basal da epiderme e representa cerca de 20 a 25% dos cancros não-melanoma. Pode ocorrer em todas as raças, apresentando maior incidência em indivíduos do sexo masculino, com fotótipos de pele pouco pigmentados e idade avançada. A exposição cumulativa à radiação Ultravioleta do sol com subsequente dano no DNA, é o factor predisponente mais importante no desenvolvimento deste tipo de cancro.

A Queratose Actínica é uma lesão precursora clinicamente associada ao Carcinoma Espinocelular e constitui um dos diagnósticos mais comumente realizados por dermatologistas. A frequência de transformação maligna e o potencial invasivo da Queratose Actínica não estão ainda completamente definidos. Ao longo dos anos, diferentes investigadores, têm tentado esclarecer a natureza exacta da lesão actínica mais precoce e a sua evolução até Carcinoma Espinocelular. Progressos consideráveis no âmbito da investigação básica têm gerado novos conhecimentos acerca das alterações genéticas subjacentes às principais neoplasias cutâneas.

A estreita relação entre a Queratose Actínica e o Carcinoma Espinocelular continua a fortalecer-se, fazendo o tratamento da Queratose Actínica parte de uma estratégia preventiva que associada a medidas de redução de exposição à radiação Ultravioleta do sol, visam controlar este importante problema de saúde pública.

**Objectivo:** Este artigo de revisão, pretende avaliar de forma crítica, a evidência científica actual acerca do comportamento biológico da Queratose Actínica e do seu potencial de evolução para Carcinoma Espinocelular tendo em conta uma perspectiva epidemiológica, clínica, histológica e molecular.

**Palavras-chave:** Carcinoma Espinocelular; Queratose Actínica; Radiação UV; Carcinogénese; Biomarcadores; p53.

**ABSTRACT:** *Non-melanoma skin cancer (Squamous Cell Carcinoma and Basal Cell Carcinoma) is the most frequent cancer worldwide and accounts for 90% of all malignant cutaneous cancers. Although the mortality rate is rather low its incidence has been increasing over the last few years associated with high rates of morbidity and onerous therapeutics, making it a worldwide health issue. Squamous Cell Carcinoma is a neoplasm of keratinocytes in the basal layer of the epidermis and accounts for about 20 to 25% of non-melanoma cancers. It may occur in all races, with higher incidence in males, people with less pigmented skin phototype and older age. The cumulative exposure to Ultraviolet radiation from the sun with subsequent DNA damage is the most important predisposing factor in developing this type of cancer.*

*The Actinic Keratosis is a precursor lesion clinically associated with Squamous Cell Carcinoma and one of the most common diagnoses made by dermatologists. The frequency of malignant transformation and invasive potential of Actinic Keratosis are not yet fully denied. Over the years, researchers have attempted to clarify the exact nature of the actinic lesion earlier and its evolution to Squamous Cell Carcinoma. Considerable progress in basic research has generated new insights about the genetic changes underlying the main skin cancers.*

*The close relationship between Actinic Keratosis and Squamous Cell Carcinoma continues to grow stronger, making the treatment of actinic keratosis part of a preventive strategy that, combined with measures to reduce exposure to Ultraviolet radiation from the sun, aims to control this important public health problem.*

**Objective:** This review aims to critically evaluate the current scientific evidence on the biological behavior of Actinic Keratosis and its potential to progress to Squamous Cell Carcinoma in an epidemiological, clinical, histological and molecular view.

**Key words:** Squamous Cell Carcinoma; Actinic Keratosis; UV Radiation; Carcinogenesis, Biomarkers; p53.

## LISTA DE ABREVIATURAS

**MM:** Melanoma Maligno

**CE:** Carcinoma Espinocelular

**CB:** Carcinoma Basocelular

**UV:** Ultravioleta

**QA:** Queratose Actínica

**DNA:** Ácido Desoxirribonucleico

**HPV:** Papilomavírus Humano

**QS:** Queratose Seníl

**VATTC:** *Veterans Affairs Topical Tretinoin Chemoprevention*

**AJCC:** Comité Americano para o Cancro

**KIN:** Neoplasia Queratinocítica Intraepidérmica

**CIN:** Neoplasia Intraepitelial Cervical

**LOH:** Perda de Heterozigotia

**COX-2:** Isoenzima Ciclooxygenase-2

**PGs:** Prostaglandinas

**TNF:** Factor de Necrose Tumoral

**ÍNDICE**

MÉTODOS .....	8
INTRODUÇÃO.....	9
Carcinoma Espinocelular .....	9
Carcinoma Espinocelular <i>in situ</i> .....	12
Queratose Actínica .....	12
DA QUERATOSE ACTÍNICA AO CARCINOMA ESPINOCELULAR.....	16
Evidência Epidemiológica .....	16
Evidência Clínica .....	17
Evidência Histológica.....	18
Evidência Genética .....	19
a) p53.....	19
b) Bcl-2 e Ki-67 .....	21
c) p16 <sup>INK4a/CDKN2A</sup> .....	21
d) Perda de Heterozigotia (LOH).....	22
Isoenzima Ciclooxygenase-2 (COX-2) .....	22
Inflamação Crónica.....	23
Papilomavírus Humano (HPV) .....	23
CONCLUSÃO .....	24
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	26

## MÉTODOS

Foi realizada a pesquisa de artigos em sites de publicação científica das bases MEDLINE - PubMed, B-on e Up ToDate. Foi ainda consultada a base de dados da Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia ([www.dermo.pt](http://www.dermo.pt)). A pesquisa bibliográfica dos artigos científicos foi realizada entre os meses de Novembro de 2010 e Março de 2011. Os artigos foram seleccionados ou excluídos conforme o conteúdo do título e/ou resumo. Foram excluídos artigos publicados em outras línguas que não o inglês, francês, espanhol ou português. A pesquisa incluiu também a procura de artigos nas referências bibliográficas de estudos analisados e ainda a leitura de vários capítulos dos livros “*Dermatology*” – J. Bologna e “*Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*” – K. Wolff.



## INTRODUÇÃO

O cancro de pele inclui três entidades fundamentais, o Melanoma Maligno (MM), o Carcinoma Espinocelular (CE) e o Carcinoma Basocelular (CB), diferentes entre si tanto morfológica como biologicamente. O cancro de pele não-melanoma (CE e CB) é o tipo de cancro mais frequente em todo o mundo e constitui mais de 90% de todos os cancros cutâneos malignos.<sup>(1)</sup>

<sup>2)</sup> Apesar da sua taxa de mortalidade ser relativamente baixa, uma incidência crescente nos últimos anos associada a elevadas taxas de morbilidade e a terapêuticas onerosas, transformaram-no num problema de saúde pública mundial.<sup>(3)</sup> O CE representa cerca de 20 a 25% dos cancros não-melanoma, sendo normalmente mais agressivo que o CB, podendo ocasionalmente ser letal.<sup>(3-5)</sup> A exposição cumulativa à radiação Ultravioleta (UV) do sol, especialmente a radiação UV-B, constitui o factor etiológico mais importante no desenvolvimento do CE cutâneo. Apesar desta forte associação, o CE também pode desenvolver-se em áreas da pele protegidas do sol como a boca, o esófago, a vagina, o ânus, entre outros. No entanto, as características biológicas do CE cutâneo diferem em parte, destes CEs, apresentando um comportamento normalmente mais indolente, e uma baixa probabilidade de metastização (< 5%).<sup>(6)</sup>

As lesões precursoras clinicamente associadas ao CE incluem a Queratose Actínica (QA) e a doença de Bowen (DB). A QA constitui um problema comum na população em geral e representa uma das neoplasias cutâneas mais comumente tratadas por Dermatologistas.<sup>(7)</sup> Continuando a incidência do CE a aumentar, as QAs são hoje consideradas lesões clinicamente relevantes, representando um problema de saúde pública importante quer na perspectiva do bem-estar dos doentes, quer numa perspectiva económica.

### Carcinoma Espinocelular

O CE é uma neoplasia maligna dos queratinócitos da camada basal da epiderme. Estas lesões podem ser restritas à epiderme (CE *in situ*), podem estender-se para além da membrana basal até à derme ou tecidos mais profundos (CE invasor)<sup>(5)</sup> ou, embora em pequena escala, apresentar capacidade de metastização.<sup>(8)</sup>

A incidência do CE tem vindo a aumentar em todo o mundo, sendo diagnosticados anualmente mais de 250.000 mil novos casos de CE invasor.<sup>(6, 9)</sup> É mais frequente em homens (3:1, homens: mulheres) e a sua incidência aumenta dramaticamente com a idade.<sup>(2, 6, 9, 10)</sup> Surge

mais frequentemente em áreas expostas aos raios UV do sol como a face, o lábio inferior, o nariz, o couro cabeludo, o pescoço e as orelhas, seguidas da parte superior do tórax e das extremidades dos membros superiores como os antebraços e o dorso das mãos. Clinicamente caracteriza-se pela presença de placas bem diferenciadas, queratinocíticas e eritematosas.<sup>(9, 11)</sup> Pode ser endurecido, apresentando pápulas firmes, placas ou nódulos com hiperqueratose e ulceração (lesões bem diferenciadas), podendo também apresentar pápulas granulomatosas, carnudas e macias ou nódulos sem queratinização (lesões pouco diferenciadas). Os doentes podem referir prurido, dor e hemorragia espontânea ou pós trauma.<sup>(4, 11-13)</sup> Histologicamente podem exibir queratinócitos atípicos em toda a espessura da epiderme, com nucléolos pleomórficos, volumosos e hipercromáticos, com figuras mitóticas em diferentes fases de divisão e citoplasma abundante e eosinofílico. O grau de atipia nuclear e a diferenciação celular é variável. Sinais de uma camada córnea anormal podem incluir disqueratose e paraqueratose.<sup>(14)</sup>

A exposição crónica à radiação UV do sol com subsequente dano no DNA, é o factor predisponente mais importante no desenvolvimento deste tipo de cancro. Para além deste, a idade avançada, actualmente associada ao aumento da longevidade e o fotótipo de pele claro (Fotótipo de pele Fitzpatrick I-III),<sup>(6, 9)</sup> também surgem fortemente associados. A população de maior risco inclui trabalhadores com exposição ocupacional à luz UV (ex: comerciantes, agricultores, pescadores, trabalhadores da construção civil, etc.), praticantes de actividades recreativas ao ar livre (ex: praticantes de golfe, tenistas, banhistas, etc.), aqueles que experienciaram exposição severa à radiação UV do sol durante a infância e os que vivem em áreas de elevada altitude com maior exposição à crescente redução da camada de ozono. Indivíduos que se encontram imunocomprometidos (sujeitos a transplante de órgão, infectados por HIV, sobe efeito de fármacos imunossupressores, etc.)<sup>(15, 16)</sup> ou que apresentam síndromes genéticas, como a Xeroderma Pigmentoso ou o Albinismo, por exemplo, também apresentam maior risco de vir a desenvolver este tipo de lesões.<sup>(7, 17, 18)</sup> Sequências de DNA do papilomavírus humano (HPV) e algumas doenças inflamatórias, também foram detectadas como potenciais precursoras de CE.<sup>(19)</sup> Úlceras crónicas e lesões de osteomielite, cicatrizes de queimaduras antigas, ingestão de arsenicais, radiação ionizante e carcinogénios industriais, podem também estar envolvidos.<sup>(9)</sup> A literatura sugere que a expressão de determinados genes também está frequentemente alterada no processo de carcinogénese.<sup>(3)</sup>

A maioria dos pacientes com CE cutâneo primário, diagnosticado precocemente e adequadamente tratado apresenta um excelente prognóstico. No entanto, para os casos

graves, avançados, principalmente aqueles que apresentam disseminação metastática o prognóstico a longo prazo é reservado. As taxas de sobrevivência aos dez anos são menos de 20% para os doentes com envolvimento de linfonódulos regionais e menos de 10% para os doentes com metástases à distância. Se ocorrerem metástases, os linfonódulos regionais estão envolvidos em aproximadamente 85% dos casos, e destes, aproximadamente 15% apresentam envolvimento de outros órgãos, incluindo os pulmões, o fígado, o cérebro e o osso.<sup>(4)</sup>

Apesar de no CE cutâneo a ocorrência de metástases não ser tão frequente, é relativamente comum nos CEs mucocutâneos (30%),<sup>(6, 9)</sup> como o CE do lábio e da orelha. A incidência de metástases também está associada à dimensão das lesões neoplásicas e à imunossupressão, sendo as lesões que surgem sobre cicatrizes e locais de inflamação as que normalmente apresentam maior tendência para metastizar.<sup>(6, 9)</sup>

Um estudo prospectivo abrangente, com diferentes variáveis, analisou dados de uma amostra de 615 pacientes de raça branca da população alemã, com média de idades de 73 anos, maioritariamente imunocompetentes e, anteriormente, submetidos a cirurgia para exérese de CE cutâneo. O objectivo deste estudo foi estabelecer os factores determinantes associados ao risco de metástases ou recorrência local das lesões de CE cutâneos. *Brantsch et al.* (2008) constataram que apenas 4% dos doentes analisados desenvolveram metástases, sendo que a primeira metástase encontrada foi invariavelmente em linfonódulos regionais. Os factores de prognóstico independentes estabelecidos para o desenvolvimento de metástases foram: a espessura do tumor, a sua dimensão horizontal, imunossupressão e localização na orelha. Relativamente à recorrência local do tumor, verificou-se em 3% dos doentes e dependeu da espessura do tumor e da presença de desmoplasia. O presente estudo sustentou que a espessura do tumor divide o CE em três categorias de risco primordiais na evolução para metástase: um tumor com espessura de 2.0 mm ou menos não apresenta risco detectável de metástase; tumores com espessura compreendida entre 2.1 mm e 6.0 mm apresentam baixo risco de metastizar; tumores com espessura superior a 6.0 mm apresentam alto risco de metastizar.<sup>(20)</sup>

Recentemente, o Comité Americano para o Cancro (AJCC) determinou, após 20 anos da existência de critérios de estadiamento iguais para todos os cancros não-melanoma, que o CE deveria apresentar um sistema de estadiamento próprio. Foi apresentada, na sétima edição do manual de estadiamento do AJCC (2011),<sup>(21)</sup> uma classificação T para o CE. Esta classificação tem em conta o diâmetro do tumor, a invasão de ossos cranianos, e factores de risco como a localização anatómica, a espessura e a diferenciação e a invasão perineural do tumor.

Este novo sistema de estadiamento incorpora assim características específicas do tumor (T) e pretende promover a colheita consistente e coordenada de dados que segundo os autores, virá a constituir a base de melhores sistemas de prognóstico no futuro.<sup>(21)</sup>

O tratamento do CE deve ser escolhido mediante as características específicas de cada doente e respectiva lesão (dimensão, localização anatómica, características histológicas e factores desencadeantes). O tratamento de primeira linha do CE é a exérese cirúrgica da lesão com margens de segurança adequadas (cirurgia convencional e cirurgia de Mohs). Em situações específicas, (lesões de pequenas dimensões, bem diferenciadas, idade muito avançada do doente, existência de comorbilidades específicas, etc.) estão disponíveis outros tratamentos menos invasivos que incluem curetagem, electrocauterização e criocirurgia. A radioterapia, amplamente utilizada, é indicada para o tratamento de lesões bem definidas, quando a realização de cirurgia é difícil e em algumas situações graves, como cancros muito invasores e localmente destrutivos. A presença de metástases ganglionares pode indicar a cirurgia para esvaziamento ganglionar, algumas vezes associada à necessidade de quimioterapia sistémica.<sup>(4, 22)</sup>

A prevenção do cancro de pele, incluindo o CE, pode ser alcançada através da educação e de modificações no estilo de vida que reduzam a exposição à radiação UV do sol.

### **Carcinoma Espinocelular *in situ***

O CE *in situ*, é frequentemente chamado de doença de Bowen (DB). Surge em áreas expostas à radiação UV do sol, maioritariamente em idosos. A cabeça e o pescoço, seguidos do tronco e das extremidades dos membros superiores, são os locais mais frequentemente acometidos.<sup>(6)</sup>

Clinicamente, a sua apresentação mais comum é uma pápula eritematodescamativa ou uma placa ligeiramente elevada. Podem surgir de novo, ou a partir de uma QA pré-existente.<sup>(5, 6, 9)</sup>

Histologicamente, estas lesões apresentam normalmente atipia dos queratinócitos ao longo de toda a espessura da epiderme e sobre uma zona ampla. Apresentam pleomorfismo nuclear e apoptose, normalmente mais exuberantes que na QA e as figuras de mitoses também são frequentes. A epiderme pode tornar-se atrófica ou hiperplásica, podendo desenvolver-se um cornicho cutâneo. Neste tipo de neoplasia, observa-se frequentemente atingimento dos anexos da pele. A paraqueratose difusa confluyente é mais comum que a paraqueratose focal exibida com frequência na QA.<sup>(5, 6)</sup>

## Queratose Actínica

A QA foi descrita pela primeira vez em 1896 por Dubreuilh,<sup>(23)</sup> que na época a designou de "Queratose Seníl" (QS), citando que a mesma apresentava uma tendência natural para degenerar em CE. Com base neste pressuposto, introduziu o conceito de "pré-cancerígeno", assumindo que a "QS" seria o seu estereótipo. Em 1926, Freudenthal<sup>(24)</sup> destacou-se ao descrever as características histopatológicas da "QS", defendendo que esta lesão constituía a transição para CE. Em 1938 Sutton<sup>(25)</sup> assegurou que estas lesões na realidade não eram pré-cancerígenas, mas CEs superficiais, ou seja, lesões já com características malignas. Foi Pinkus, que em 1958,<sup>(26)</sup> renomeou a lesão, atribuindo-lhe o nome de QA, numa tentativa de melhor descrever esta lesão queratinocítica (macular/papular, de consistência rugosa), causada pela radiação UV do sol. Mais recentemente, Murphy (2000)<sup>(14)</sup> anunciou um conceito de QA que, embora pouco distinto daquele proposto inicialmente por Dubreuilh em 1896, acrescentou o termo "displasia" (sem o esclarecer convenientemente), à caracterização desta lesão. Actualmente, muitos autores continuam a descrever a QA como sendo uma lesão epitelial, pré-maligna, com potencial para se transformar em CE,<sup>(5-7, 10, 27-29)</sup> no entanto, uma minoria acredita não existirem diferenças nem patológicas nem biológicas entre a lesão de QA, o CE *in situ* e o CE invasor.<sup>(14, 19, 30-33)</sup>

As lesões de QA surgem mais frequentemente em indivíduos de pele clara (Fotótipo de pele Fitzpatrick I-III), no entanto podem ser encontradas em todas as raças. O grupo de indivíduos que apresenta maior risco de desenvolver lesões de QA inclui o sexo masculino, idade avançada, história de exposição crónica aos raios UV do sol, trabalhadores com exposição ocupacional aos raios UV do sol, praticantes de actividades recreativas ao ar livre, indivíduos imunocomprometidos e residentes em áreas de elevada altitude.<sup>(7, 34)</sup> A presença de lesões anteriores de QA e sinais evidentes de elastose solar constituem também um importante factor de risco para o desenvolvimento de novas lesões.<sup>(5, 12, 27)</sup>

Num estudo realizado na população de Merseyside (Noroeste da Inglaterra), a prevalência de QAs foi de 15,4% no sexo masculino e 5,9% no sexo feminino. Em indivíduos com mais de 70 anos de idade foram encontradas lesões de QA em 34,1% dos homens e 18,2% das mulheres.<sup>(7)</sup> Um outro estudo em Queensland (Austrália), revelou que o risco relativo de indivíduos com pele pouco pigmentada virem a desenvolver lesões de QA foi 14,1 vezes superior ao daqueles com pele muito pigmentada, apresentando os indivíduos com pigmentação intermédia um risco relativo 6,5 vezes superior.<sup>(35)</sup> O mesmo estudo concluiu que

os profissionais com exposição aos raios UV do sol apresentaram um risco relativo de vir a desenvolver lesões de QA, 2,4 vezes superior ao daqueles que trabalhavam em locais protegidos dos raios UV do sol. Acrescentando ainda que aqueles com lesões múltiplas, apresentaram um risco relativo ainda maior de desenvolver estas lesões, ou seja, 4,3 vezes superior.<sup>(35)</sup> O efeito da latitude como um factor de risco para o desenvolvimento de QA foi demonstrado numa população Japonesa, cuja frequência de QAs na cidade de Kasai (latitude 34° 56' N) foi comparada com a frequência de QAs na ilha Le (latitude 25° 10' N). A radiação UV foi o dobro para a latitude mais baixa e foram diagnosticadas três vezes mais QAs.<sup>(34)</sup>

A QA constitui o diagnóstico mais comumente realizado nos consultórios dermatológicos depois do Acne Vulgar.<sup>(10, 36)</sup> Feldman e Cols (1998) determinaram que, durante um período de 4 anos, houve 127.000 mil visitas a consultórios dermatológicos, das quais 14,6 mil (11,5%) foram para avaliação e tratamento de lesões de QA.<sup>(37)</sup> Acredita-se que, nos continentes a norte do equador como a Europa, 11-25%<sup>(38)</sup> dos adultos tenham, pelo menos, uma lesão de QA. Estas lesões, surgem mais frequentemente (>80%) em áreas da pele expostas aos raios UV do sol, incluindo a face, o couro cabeludo, as orelhas e o pescoço, seguidas da parte superior do tórax e das extremidades dos membros como os antebraços e o dorso das mãos.<sup>(5, 6, 9)</sup>

As lesões primárias caracterizam-se clinicamente como pápulas ou máculas, descamativas, podendo apresentar uma base eritematosa difusa.<sup>(19, 39)</sup> Podem medir desde poucos milímetros a grandes placas ou pápulas confluentes com vários centímetros de diâmetro, especialmente nos indivíduos com história de exposição solar pesada. Devido à sua textura rugosa, o diagnóstico das lesões torna-se mais fácil através do toque, em vez da exclusiva inspecção visual.<sup>(9, 40)</sup> As áreas circundantes à lesão podem exibir evidências de elastose solar, tais como telangiectasias, hiperpigmentação, rugosidade e descoloração amarelada da pele.<sup>(41)</sup>

As lesões de QA que se encontram em estadios mais avançados são aquelas cujas características compreendem endurecimento, diâmetro superior a 1cm, crescimento rápido, eritema intenso, ulceração, friabilidade, hemorragia e/ou resistência ao tratamento.<sup>(31, 42)</sup> Outros critérios *minor* incluem pigmentação, dor, prurido e hiperqueratose.<sup>(42)</sup> As variantes histológicas da QA incluem a QA Hipertrófica, a QA Pigmentada, a QA Líquenóide, a QA Atrófica, a QA Bowenóide, o Cornicho Cutâneo e a Queilite Actínica, caracterizando-se todas pela proliferação atípica de queratinócitos, confinada à epiderme.<sup>(41)</sup>

O diagnóstico clínico das lesões de QA tem em conta apenas esta caracterização baseada exclusivamente na observação/inspecção, sendo desprovido de uma compreensão clara das

características biológicas e histológicas da lesão, impedindo que muitas das vezes se consiga distinguir uma lesão de QA de um CE *in situ* ou CE invasivo, impondo-se nestas circunstâncias um estudo mais direccionado como a biopsia da lesão para avaliação histológica.<sup>(19, 28, 30, 33)</sup>

Histologicamente, a lesão de QA é caracterizada por uma deficiente maturação dos queratinócitos da camada basal da epiderme, que revelam um grau médio de atipia citológica, exibindo pleomorfismo nuclear e alterações da maturação que surgem inicialmente confinadas a focos, agregados de queratinócitos pleomórficos, dentro da camada basal da epiderme, que posteriormente se podem estender até atingir as camadas médias da epiderme. Pode estar associada à hiperplasia das células basais, ou alternativamente à sua atrofia precoce que resulta em adelgaçamento difuso da superfície epitelial.<sup>(5, 9, 28)</sup> A camada basal, geralmente, surge mais basofílica que o normal, consequência da aglomeração dos queratinócitos atípicos.<sup>(31)</sup> Os queratinócitos atípicos da camada basal, podem ocasionalmente proliferar e protruir na camada papilar da derme, resultando numa junção dermo-epidérmica irregular.<sup>(43)</sup> Verifica-se com frequência hiperqueratose e paraqueratose. A atipia das lesões de QA está confinada apenas a uma parte da epiderme, diferentemente do CE *in situ* cuja atipia abrange todas as camadas da epiderme.

Estão disponíveis diferentes tratamentos seguros e eficazes para as QAs que apresentam riscos e benefícios específicos. Alguns têm indicações para ser administrados pelo médico enquanto outros são aplicados topicamente pelo próprio doente. Terapias dirigidas a lesões individuais, normalmente utilizam modalidades físicas, destrutivas, para tratar lesões num curto período de tempo. Alguns pacientes necessitam de procedimentos cirúrgicos que requerem anestesia local ou regional. Terapias dirigidas a uma determinada área de pele (“área de irradiação actínica”), utilizam agentes tópicos que têm por objectivo tratar lesões múltiplas e geralmente requerem semanas a meses de tratamento, no entanto, apresentam potencial para tratar lesões subclínicas.<sup>(18, 36, 44)</sup>

## DA QUERATOSE ACTÍNICA AO CARCINOMA ESPINOCELULAR

A QA e o CE surgem normalmente correlacionados; no entanto, a natureza e o grau desta relação permanece controversa. Diferentes investigadores concluíram, através de estudos prospectivos, acerca da taxa de transformação maligna da QA em CE. A grande maioria dos autores defende, baseando-se em evidências epidemiológicas, clínicas, histológicas e moleculares, que as lesões de QA são lesões pré-malignas que fazem parte de um espectro contínuo de dano celular até ao CE invasor.<sup>(7, 12, 27-29, 45)</sup> Não sendo possível prever qual a lesão de QA específica com potencial de transformação em CE invasor, o desafio centra-se, essencialmente, na necessidade de determinar quais destas lesões, se é que existem, contribuem para uma progressão maligna até CE.

Um estudo Australiano com uma amostra de 1.689 indivíduos com idades superiores a 40 anos, acompanhados durante um período de dois anos consecutivos, identificou 21.905 lesões de QA no primeiro ano de examinação. No ano seguinte, 17 CE foram identificados como tendo origem quer em lesões de QA, quer em pele aparentemente saudável. Destes 17 CE, 10 (59%) desenvolveram-se a partir de lesões de QA pré-existentes, os outros 7 (41%), surgiram a partir de pele clinicamente normal. Os investigadores calcularam que o risco de uma QA se transformar em CE durante o período de um ano, era inferior a 1:1000.<sup>(39)</sup> Podendo o risco de uma lesão única progredir de QA para CE variar entre 0,025-20% por ano, para cada lesão de QA.<sup>(39, 42, 46)</sup> Outros investigadores relataram taxas de transformação maligna muito maiores. Um estudo utilizou uma extrapolação matemática para demonstrar que, o risco durante o período de 10 anos de transformação maligna, pode variar entre 6% e 10%.<sup>(47)</sup> Numa revisão retrospectiva de registos médicos, com uma amostra de 6.691 doentes que apresentavam CE patologicamente confirmado, 91 (1,4%) apresentavam também registo de confirmação patológica de QA no local onde subsequentemente foi identificado o CE.<sup>(48)</sup>

### Evidência Epidemiológica

Epidemiologicamente, o tipo de indivíduos que apresentam lesões de QA é semelhante àqueles com diagnóstico de CE. Ambas as patologias podem afectar todas as raças, no entanto, indivíduos levemente pigmentados (Fotótipo de pele Fitzpatrick I-III) têm maior probabilidade de vir a desenvolver estas patologias.<sup>(9)</sup> A população mais velha, o sexo masculino, história intensa de exposição cumulativa aos raios UV do sol e a imunossupressão



surgem também fortemente associados às duas entidades.<sup>(9)</sup> A localização anatômica das lesões é semelhante, sendo que a maioria ocorre em áreas expostas aos raios UV do sol como a face, o couro cabeludo, o nariz, as orelhas e o pescoço seguidas da parte superior do tórax e das extremidades dos membros superiores como os antebraços e o dorso das mãos.<sup>(6, 7, 28, 33)</sup> Os doentes com lesões de QA muitas vezes apresentam lesões múltiplas, este fenómeno reflecte o dano exercido no DNA celular da “área de irradiação actínica”, sugerindo que a aparência clínica normal da área que circunda as lesões de QA, apresenta alterações genéticas associadas ao desenvolvimento quer de lesões múltiplas de QA, quer de CE.<sup>(19, 33, 49)</sup> Diferentes estudos científicos argumentam a favor de o risco de vir a desenvolver CE aumentar com o número de lesões de QA. O risco relativo de desenvolver CE, derivado de uma QA pré-existente, é de menos de 1% com 5 ou menos lesões e 20% com mais de 20 lesões.<sup>(27, 50)</sup> O efeito do sistema imune sobre o desenvolvimento de lesões pré-cancerígenas e cancerígenas da pele é cada vez mais evidente.<sup>(7)</sup> Stockfleth *et al.*<sup>(51)</sup> relataram que 40% dos pacientes transplantados e conseqüentemente imunossuprimidos desenvolveram lesões de pele pré-malignas ou malignas no prazo de 5 anos após receber o transplante de órgão. Além disso, Dinehart *et al.*<sup>(52)</sup> demonstraram que a imunossupressão é um factor de risco para a ocorrência de doença metastática em doentes com CE. Os mesmos autores, mostraram que 44% das lesões primárias do CE metastático eram contíguas com lesões de QA,<sup>(8)</sup> enfatizando a ideia de que estas lesões pré malignas podem levar a doença mortal.

### Evidência Clínica

Foi desenvolvida em 2007<sup>(33)</sup> uma classificação clínica para graduar as lesões de QA, com a finalidade de ajudar em diagnósticos consistentes e reprodutíveis. O grau I descreve lesões de QA levemente palpáveis; o grau II descreve lesões de QA de moderada espessura e o grau III descreve lesões de QA hiperqueratinocíticas e/ou óbvias. A interpretação científica é ainda escassa para uma distinção clara entre o grau III das lesões de QA e o CE invasor precoce. Segundo Ackerman (2006)<sup>(14)</sup> as evidências clínicas que caracterizam as lesões de QA e o CE são praticamente indistinguíveis: (i) Apresentam-se ambas como pápula ou mácula, descamativa ou hiperqueratinocítica, com base eritematosa; (ii) as lesões tendem a tornar-se progressivamente e a um ritmo lento, mais espessas (com excepção nos doentes imunodeprimidos, onde podem crescer rapidamente), podem apresentar sinais de erosão e crostas, e raramente sofrem involução, (iii) com base no exame clínico isoladamente não é

possível determinar quando a QA termina e o CE começa. Por todas estas razões, o autor defende que a lesão de QA e o CE constituem uma só entidade.

Dados retirados do ensaio VATTC,<sup>(27)</sup> fornecem uma visão sobre o potencial de progressão maligno de QA. Neste estudo foram seguidos, clínica e fotograficamente, 169 doentes, durante um período de seis anos. As taxas de progressão de QA para CE foram de 0,6% após um ano e 2,6% após quatro anos de seguimento dos doentes. Desses CEs, 75% foram considerados invasores e os restantes considerados *in situ*. Clinicamente, muitos CEs parecem desenvolver-se de novo em pele saudável e, a suportar este facto, surge a evidência de que diferentes anormalidades genéticas podem estar na origem das lesões de QA e dos CEs como analisaremos adiante. Outros estudos científicos sustentam a ideia de que os CEs podem ter tendência a desenvolver-se em pacientes com lesões de QA, não porque estas lesões se convertam em CEs, mas porque a presença das mesmas constitui, por si só, um marcador de risco para cancro de pele.<sup>(28)</sup>

### Evidência Histológica

Segundo alguns autores, uma lesão clinicamente diagnosticada como QA, pode evoluir ao longo do tempo, podendo apresentar subseqüentemente um diagnóstico histológico de CE.<sup>(39)</sup>

As características histológicas e citopatológicas presentes nas células da QA e o do CE são semelhantes. Ambos contêm queratinócitos atípicos com perda de polaridade, pleomorfismo nuclear, maturação desordenada e número aumentado de figuras mitóticas, muitas delas atípicas. Verifica-se acantose e hiperqueratose variáveis.<sup>(6, 31)</sup> Diferentes classificações foram publicadas na tentativa de melhor categorizar as lesões de QA. A maioria dos dermatopatologistas distingue a QA do CE *in situ*, baseando-se na extensão da atipia dos queratinócitos. De acordo com esta classificação, as lesões de QA são caracterizadas pela presença de queratinócitos pleomórficos restritos à parte mais profunda da epiderme podendo por vezes estender-se até à parte média. Quando os queratinócitos atípicos surgem na espessura total da epiderme, a lesão é designado como CE *in situ*.

Cockerell *et al.*<sup>(32, 53)</sup> usaram uma classificação diferente para as lesões de QA tendo em conta o grau de envolvimento intraepidérmico dos queratinócitos atípicos. Inicialmente, esta categorização distinguiu as lesões entre grau I (atipia leve), grau II (atipia moderada) e grau III (atipia grave). O termo “Neoplasia Queratinocítica Intraepidérmica” (KIN), proposto mais tarde pelos mesmos autores, apresenta três categorias (KIN 1, KIN 2 e KIN 3) baseadas em

características clínicas e histológicas (grau de atipia citológica dos queratinócitos da epiderme e grau de envolvimento intraepidérmico dos queratinócitos atípicos). Esta classificação baseada no sistema de classificação CIN, utilizado para os cancros do colo do útero, e posteriormente reclassificada em CE *in situ* QA tipo 1, CE *in situ* QA tipo 2 e CE *in situ* QA tipo 3,<sup>(33)</sup> pretendeu categorizar as lesões anteriormente denominadas de QAs em CE intraepidérmicas incipientes, defendendo que a atipia das lesões de QA era idêntica à presente nos CE invasivos ou até mesmo nos metastáticos.

### Evidência Genética

A exposição cumulativa à radiação UV do sol, especialmente a radiação UV-B, apresenta um papel central na patogénese molecular das lesões de QA e do CE.<sup>(39, 54-56)</sup> Esta radiação, causa uma multiplicidade de alterações moleculares nos queratinócitos da epiderme, sofrendo o DNA destas células uma sucessão de mutações.<sup>(56-61)</sup>

A expansão do conhecimento acerca da genética molecular e o advento dos biomarcadores moleculares têm possibilitado numerosos estudos científicos com o intuito de identificar oncogenes, genes supressores tumorais e produtos dos mesmos, na tentativa de melhor esclarecer todo este processo.<sup>(14, 62, 63)</sup>

A possibilidade de identificar as diferentes mutações celulares terá uma importância fulcral nas pesquisas relativas à carcinogénese que compreendem a classificação das neoplasias, o seu prognóstico e a sua resposta à terapêutica.

#### a) p53

O gene p53 está localizado no braço curto do cromossoma 17 (17p13).<sup>(64, 65)</sup> Este gene codifica um factor de transcrição (proteína p53), cuja função é induzir a expressão de diferentes proteínas que conduzem a célula à apoptose em caso de dano no DNA. A radiação UV do sol pode induzir mutações no gene p53 e nesse caso, o gene perde a sua função, favorecendo a contínua divisão da célula mutada.<sup>(66)</sup> A função normal do gene p53 é crucial na protecção dos queratinócitos da epiderme face aos insultos genotóxicos causados pela radiação UV do sol. O gene p53 está assim criticamente envolvido na regulação do ciclo celular e da apoptose.<sup>(56)</sup> Mutações neste gene podem anular potencialmente a função do mesmo, conduzindo à acumulação de células mutadas, devido à perda da capacidade apoptótica induzida pela radiação UV nas células cujo DNA se encontra modificado.<sup>(56, 59, 65, 67, 68)</sup> Prevendo-se uma

expansão clonal dos queratinócitos p53-mutados e uma maior probabilidade de ocorrência de uma segunda mutação, podendo acumulare-se múltiplas mutações. A expansão clonal representa assim o evento primordial no processo da carcinogénese epidérmica.<sup>(67, 69)</sup> A pele dos seres humanos exposta ao sol alberga milhares de clones p53-mutados que, apesar de clinicamente invisíveis, podem ser reconhecidos na pele imunoimpregnada com o anticorpo p53.<sup>(70)</sup> As mutações do gene p53 induzidas pelos raios UV ocorrem principalmente na vizinhança das pirimidinas pela produção de dímeros (substituições de base C-T e CC-TT em sítios dipirimidina). Estas mutações que conduzem ao cancro de pele em indivíduos normais incluem a mutação do gene p53 em 50-90% dos cancros de pele não-melanoma,<sup>(68, 71)</sup> sendo as mutações no gene p53 observadas em mais de 90% dos CEs.<sup>(66)</sup> Estimando-se que a pele dos caucasianos exposta cronicamente ao sol contenha aproximadamente 30 a 40 clones p53-mutados por cm<sup>2</sup>, podendo o seu tamanho variar entre 60 a 3.000 células, sendo maiores em pele cronicamente exposta ao sol do que em pele intermitentemente exposta ao sol.<sup>(70)</sup> Estes dados sugerem que a luz solar não só inicia mas também comanda a expansão clonal. Colónias de células p53-mutadas em expansão podem eventualmente progredir para lesões de QA clinicamente detectáveis e, embora a mudança genética central que medeia esta transição não esteja esclarecida, está indubitavelmente associada com o aumento da proliferação celular e mudanças estruturais do genoma, como a perda da heterozigotia (LOH).<sup>(16, 69)</sup> Mesmo assim, o papel dos clones p53-mutados no desenvolvimento da QA ainda permanece obscuro. Primeiro, nenhuma ligação genética directa foi encontrada entre os clones p53-mutados e QAs adjacentes;<sup>(16)</sup> segundo, a probabilidade que um clone p53-mutado tem de vir a progredir para QA é muito baixa, estimada em menos de 1:300.000.<sup>(72)</sup> Finalmente, a frequência da mutação p53 em QAs encontra-se entre os 30-90%,<sup>(69, 72, 73)</sup> indicando que num número substancial de QAs a mutação do p53 não parece ser o evento inicial.<sup>(69)</sup>

Como é de esperar, a expressão do gene p53 nas lesões de QA e no CE é variável nas diversas publicações. *Dornela et al.* (2009) observaram expressão do p53 nos 20 casos avaliados (10 casos com lesões de QA e 10 casos de portadores confirmados de CE), com tendência a exibir maior expressão nas lesões de CE.<sup>(74)</sup> *Nagano et al.* (1993) utilizaram o p53 policlonal, encontrando 48% de positividade, em 23 casos de QA, e 54% de positividade, em 14 casos de CE.<sup>(62)</sup> *Kim et al.* (2006) ao utilizarem o p53 monoclonal encontraram 50% de positividade em dez casos de QA e 90% de positividade nos dez casos de CE.<sup>(75)</sup> *Park et al.* (2004) encontraram 50% de positividade em dez casos de QA e 100% de positividade nos dez casos de CE.<sup>(76)</sup> A expressão do p53, em lesões pré-cancerígenas como a QA, sugere que a

mesma pode ser utilizada como marcador precoce de malignidade, <sup>(15, 67, 68, 75)</sup> sendo de salientar o facto da mesma apresentar positividade baixa, em células ocasionais, em indivíduos saudáveis. Batinac *et al.* (2004) detectaram positividade para o p53 em 39% das amostras de peles saudáveis estudadas.<sup>(63)</sup> Muitos investigadores têm sugerido que as mutações encontradas no gene p53 constituem o patamar inicial na escalada da carcinogénese, já que as mesmas podem ser encontradas quer em lesões de QA quer no CE.<sup>(17, 56, 59, 60, 65, 69, 71, 73, 74, 77)</sup>

### **b) Bcl-2 e Ki-67**

A superexpressão da proteína Bcl-2, numa célula geneticamente alterada, contribui para a sua expansão clonal, conduzindo à interrupção da apoptose e à imortalização da célula.<sup>(78)</sup> A Bcl-2 é um proto-oncogene, localizado no cromossoma 18, que codifica uma proteína na membrana mitocondrial e no retículo endoplasmático das células, que inibe a morte celular programada.<sup>(79)</sup> Contrariamente à expressão do p53, a maioria dos estudos não têm verificado expressão da proteína Bcl-2 no CE e aqueles que encontraram a sua expressão na QA, foi de baixa intensidade. Dornelas *et al.* (2009) verificaram que nos 10 casos de QA estudados, em seis, a proteína Bcl-2 expressou-se em baixa intensidade e foi negativa para todos os casos de CE estudados.<sup>(74)</sup> Tomkova *et al.* (1998),<sup>(80)</sup> não verificaram expressão de Bcl-2 em nenhum doente com CE.

O antígeno Ki-67 é uma proteína não histónica, associada aos ribossomas. É expresso em todas as fases do ciclo celular, com excepção da fase G0. Sendo um marcador de proliferação celular expresso em diversos cancros,<sup>(81)</sup> a sua expressão mais acentuada verifica-se no CE.<sup>(74)</sup> A expressão do Ki-67 e a não expressão do Bcl-2 nos CEs parece indicar uma intensificação da actividade proliferativa. Por outro lado, a maior expressão de p53 e Bcl-2 nas lesões de QA sugere alterações apoptóticas e, conseqüentemente, a imortalização celular.<sup>(74)</sup>

### **c) p16<sup>INK4a/CDKN2A</sup>**

A p16<sup>INK4a/CDKN2A</sup> (p16) é uma proteína supressora tumoral, codificada no gene INK4a/CDKN2A localizado no cromossoma 2p21. É responsável pela regulação do ciclo celular, inibindo particularmente a sua progressão para a fase G1.<sup>(81)</sup> A perda das suas funções pode conduzir a um ciclo celular desregulado e conseqüentemente a um crescimento celular descontrolado. A maioria dos estudos que analisaram a mutação p16 detectaram-na apenas no CE, com taxas de mutação de 9 a 28%.<sup>(71)</sup> A prevalência extremamente baixa desta mutação nas lesões de

QA (<1%) sugere que as alterações neste gene surgem tardiamente durante o desenvolvimento do cancro da pele.<sup>(71, 81)</sup>

#### **d) Perda de Heterozigotia (LOH)**

A LOH foi estudada em diferentes cromossomas, apresentando a QA e o CE um padrão abrangente de LOH cromossómica (3p, 9p, 9q, 13q, 17p e 17q), sendo este um dado indicativo da instabilidade genómica destas lesões; para além disso estima-se que 25-80% dos CEs sejam aneuploides. Surpreendentemente, a QA revelou taxas mais altas de LOH, que o CE, em vários cromossomas, sugerindo que a relação entre a acumulação de mudanças genéticas e o comportamento biológico dos queratinócitos malignos não é proporcional.<sup>(9, 19, 69)</sup>

#### **Isoenzima Ciclooxigenase-2 (COX-2)**

A COX-1 e a COX-2, catalizam o patamar inicial da biosíntese de prostaglandinas (PGs) através do ácido araquidónico. Na maioria dos tecidos, a COX-1 é produzida constitutivamente, por sua vez, a COX-2 não é produzida na pele normal, mas é induzido por uma variedade de estímulos, incluindo a luz UV do sol. A expressão da COX-2 está aumentada de forma aberrante em diversos cancros epiteliais, incluindo os cancros da pele.<sup>(82)</sup> De entre os cancros da pele, o CE é aquele que mais expressa a COX-2.<sup>(83)</sup> O mecanismo através do qual a COX-2 afecta a carcinogénese não está ainda totalmente esclarecido. Estudos experimentais sugeriram que o aumento da expressão da COX-2 modifica a diferenciação, a apoptose, a resposta imune anti-tumoral e também a angiogénese.<sup>(82)</sup> Uma relação com significado estatístico entre a COX-2 e o CE foi descrita por Strieth (2000).<sup>(84)</sup> Outros estudos defendem que a indução da expressão da COX-2 e a angiogénese são eventos precoces, que surgem desde as lesões pré malignas de QA até ao CE invasor no processo de carcinogénese.<sup>(85, 86)</sup> Assim, a indução da expressão da isoenzima COX-2 e a angiogénese parecem ser eventos iniciais que se prolongam no processo da carcinogénese até ao CE invasor, sendo também parcialmente induzidos pela radiação UV do sol e pela hipoxia.<sup>(86)</sup>

## Inflamação Crónica

Berhane *et al.* (2002) examinaram lesões de QA assintomáticas, lesões de QA com sinais inflamatórios e CEs. Concluíram que a inflamação crónica está associada à evolução da QA até CE invasor.<sup>(79)</sup> A produção de espécies reactivas de oxigénio capazes de causar mutações genéticas, bem como, de diferentes citocinas, como por exemplo, o factor de necrose tumoral (TNF), um mediador extremamente importante da inflamação, capaz de promover supressão da apoptose, proliferação celular, angiogénese, invasão e metastização, constituem, através da inflamação crónica, um mecanismo clássico da carcinogénese.<sup>(63, 79, 87)</sup>

## Papilomavírus Humano (HPV)

A associação entre papilomavírus e neoplasias epidérmicas foi estabelecida inicialmente em 1950 por Syverton (1952), após estudos de CEs em coelhos.<sup>(88)</sup> Os primeiros estudos do HPV associados ao desenvolvimento de neoplasias da pele começaram em pacientes com Epidermodisplasia Verruciforme,<sup>(81, 89)</sup> abrangendo posteriormente doentes submetidos a transplante de órgãos, consequentemente imunodeprimidos,<sup>(90)</sup> e mais recentemente foram ampliados de forma a incluírem sequências de DNA de indivíduos saudáveis. Diferentes estudos vieram dar suporte a esta associação positiva entre o HPV (especialmente os tipos 6, 11, 16 e 18) e a carcinogénese da pele.<sup>(91-93)</sup> No entanto, alguns autores defendem que apesar de terem sido detectadas sequências de DNA do HPV em CEs, o papel deste vírus na carcinogénese cutânea é ainda pouco claro em doentes imunocompetentes, defendendo que a radiação UV do sol continua a ser o factor de risco chave dos cancros cutâneos da população em geral.<sup>(81)</sup>

## CONCLUSÃO

A QA e o CE apresentam um espectro de características epidemiológicas, clínicas, histopatológicas e moleculares que, embora correlacionadas, merecem ser reconhecidas individualmente e distinguidas tanto conceptualmente como em termos de implicações terapêuticas.

As QAs são provavelmente um estadio inicial de um contínuo biológico até ao CE e devido à sua elevada incidência e forte associação a este tipo de cancro, constituem lesões dermatológicas clinicamente relevantes. O conceito de QA como uma forma de CE tem ganho anuência dentro da comunidade científica, no entanto, esta controvérsia continua a ser criticamente debatida.

A história natural de uma lesão de QA é variável e imprevisível não sendo possível prever qual a lesão de QA específica que apresenta potencial de transformação em CE invasor. As evidências científicas actuais sugerem a presença de alterações multifocais pré-neoplásicas na “área de irradiação actínica”, sendo a detecção de QAs subclínicas um esforço contínuo e desafiante no diagnóstico clínico e no tratamento destes doentes.

O papel do sistema imune sobre o desenvolvimento de lesões pré-cancerígenas e cancerígenas é claro, verificando-se uma incidência elevada deste tipo de lesões em indivíduos imunocomprometidos.

Relativamente aos estudos genéticos desenvolvidos na investigação básica, que dizem respeito à utilização de biomarcadores como preditores de risco futuro de cancro de pele e da relação entre a sua expressão e a presença de mutações induzidas pelos raios UV do sol, embora apresentem dados promissores que atestam a favor desta evolução de QA até CE e respectiva influência nas vias de modulação da proliferação celular e da apoptose, representam uma área que carece de dados estatisticamente significativos. Importa no entanto realçar que muitos investigadores têm sugerido que as mutações encontradas no gene p53 constituem o patamar inicial na escalada da carcinogénese, podendo estar presentes quer em lesões de QA quer no CE.

A inflamação crónica surge associada à evolução de QA até CE invasor, constituindo um mecanismo clássico da carcinogénese.

O HPV, embora fortemente associado ao desenvolvimento de CE cutâneo em indivíduos imunocomprometidos, apresenta um papel pouco claro na carcinogénese cutânea de doentes imunocompetentes.



Assim, e apesar de não existir consenso relativamente à natureza exacta das lesões de QA, não restam dúvidas acerca da correlação estatística entre a exposição cumulativa aos raios UV do sol, a presença de lesões de QA e o risco de CE.

Por tudo isto, aceita-se que a presença destas lesões seja um biomarcador de risco para os doentes. No futuro, prevê-se a existência de um teste simples que possa antever quais as lesões com potencial de progressão maligno. Até à data, uma vez que não existem indicadores clinicamente fiáveis para discernir estas duas entidades, recomenda-se que todas as lesões de QA sejam tratadas com medidas adequadas para cada paciente individualmente e respectivas lesões, tendo em conta que a estratégia terapêutica centrada exclusivamente na remoção ou destruição de lesões únicas visíveis raramente oferece cura a longo prazo para a doença.

A educação e a modificação do estilo de vida de forma a reduzir a exposição à radiação UV constituem medidas de prevenção primária, fundamentais para diminuir a incidência crescente e consequentemente a morbilidade e a mortalidade associadas a este tipo específico de cancro.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Clouser MC, Harris RB, Roe DJ, Saboda K, Ranger-Moore J, Duckett L, et al. Risk group, skin lesion history, and sun sensitivity reliability in squamous cell skin cancer progression. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006 Nov;15(11):2292-7.
2. Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol.* 2002 Apr;146 Suppl 61:1-6.
3. Dlugosz A, Merlino G, Yuspa SH. Progress in cutaneous cancer research. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2002 Dec;7(1):17-26.
4. Alam M, Ratner D. Cutaneous squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2001 Mar 29;344(13):975-83.
5. Cohen JL. Actinic keratosis treatment as a key component of preventive strategies for nonmelanoma skin cancer. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2010 Jun;3(6):39-44.
6. Bologna JL, Rapini RP. *Dermatology.* 2nd ed: Mosby; 2008.
7. Lebwohl M. Actinic keratosis: epidemiology and progression to squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2003 Nov;149 Suppl 66:31-3.
8. Dinehart SM, Nelson-Adesokan P, Cockerell C, Russell S, Brown R. Metastatic cutaneous squamous cell carcinoma derived from actinic keratosis. *Cancer.* 1997 Mar 1;79(5):920-3.
9. Klaus Wolff LAG, SIK, Barbara A. Gilchrist, Amy S. Paller, David J. Leffell. *Fitzpatrick's Dermatology Seventh ed.* Medicine G, editor: McGraw Hill; 2007.
10. Salasche SJ. Epidemiology of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol.* 2000 Jan;42(1 Pt 2):4-7.
11. Rossi R, Mori M, Lotti T. Actinic keratosis. *Int J Dermatol.* 2007 Sep;46(9):895-904.
12. Patel RV, Frankel A, Goldenberg G. An update on nonmelanoma skin cancer. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2011 Feb;4(2):20-7.
13. Rishpon A, Kim N, Scope A, Porges L, Oliviero MC, Braun RP, et al. Reflectance confocal microscopy criteria for squamous cell carcinomas and actinic keratoses. *Arch Dermatol.* 2009 Jul;145(7):766-72.
14. Ackerman AB, Mones JM. Solar (actinic) keratosis is squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol.* 2006 Jul;155(1):9-22.

15. Rehman I, Quinn AG, Takata M, Taylor AE, Rees JL. Low frequency of allelic loss in skin tumours from immunosuppressed individuals. *Br J Cancer*. 1997;76(6):757-9.
16. Ren ZP, Ahmadian A, Ponten F, Nister M, Berg C, Lundeberg J, et al. Benign clonal keratinocyte patches with p53 mutations show no genetic link to synchronous squamous cell precancer or cancer in human skin. *Am J Pathol*. 1997 May;150(5):1791-803.
17. Einspahr JG, Xu MJ, Warneke J, Saboda K, Ranger-Moore J, Bozzo P, et al. Reproducibility and expression of skin biomarkers in sun-damaged skin and actinic keratoses. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006 Oct;15(10):1841-8.
18. Martin G. The impact of the current United States guidelines on the management of actinic keratosis: is it time for an update? *J Clin Aesthet Dermatol*. 2010 Nov;3(11):20-5.
19. Roewert-Huber J, Stockfleth E, Kerl H. Pathology and pathobiology of actinic (solar) keratosis - an update. *Br J Dermatol*. 2007 Dec;157 Suppl 2:18-20.
20. Brantsch KD, Meisner C, Schonfisch B, Trilling B, Wehner-Caroli J, Rocken M, et al. Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *Lancet Oncol*. 2008 Aug;9(8):713-20.
21. Farasat S, Yu SS, Neel VA, Nehal KS, Lardaro T, Mihm MC, et al. A new American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous squamous cell carcinoma: Creation and rationale for inclusion of tumor (T) characteristics. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Jun;64(6):1051-9.
22. Amini S, Viera MH, Valins W, Berman B. Nonsurgical innovations in the treatment of nonmelanoma skin cancer. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2010 Jun;3(6):20-34.
23. Dubreuilh W. Des hyperkeratosis circonscrites. *Am Dermatol Venerol*. 1896;27:1158-64.
24. Freudenthal W. Verruca senilis and keratoma senile. *Arch f Dermat u Syph Berlin*. 1926;158:539-44.
25. Sutton RJ. Early epidermal neoplasia. Description and interpretation- The theory of matation in the origin of cancer. *Arch Dermatol Syphil*. 1938;37:737-80.
26. Pinkus H. Keratosis senilis: a biologic concept of its pathogenesis and diagnosis based on the study of normal epidermis and 1730 seborrhoea and senile keratosis. *Am J Vlin Pathol*. 1958;29:193-207.
27. Criscione VD, Weinstock MA, Naylor MF, Luque C, Eide MJ, Bingham SF. Actinic keratoses: Natural history and risk of malignant transformation in the Veterans Affairs Topical Tretinoin Chemoprevention Trial. *Cancer*. 2009 Jun 1;115(11):2523-30.
28. Ko CJ. Actinic keratosis: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010 May-Jun;28(3):249-53.

29. Ehrig T, Cockerell C, Piacquadio D, Dromgoole S. Actinic keratoses and the incidence of occult squamous cell carcinoma: a clinical-histopathologic correlation. *Dermatol Surg*. 2006 Oct;32(10):1261-5.
30. Lober BA, Lober CW, Accola J. Actinic keratosis is squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2000 Nov;43(5 Pt 1):881-2.
31. Cockerell CJ. Pathology and pathobiology of the actinic (solar) keratosis. *Br J Dermatol*. 2003 Nov;149 Suppl 66:34-6.
32. Cockerell CJ. Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma ("actinic keratosis"). *J Am Acad Dermatol*. 2000 Jan;42(1 Pt 2):11-7.
33. Rowert-Huber J, Patel MJ, Forschner T, Ulrich C, Eberle J, Kerl H, et al. Actinic keratosis is an early in situ squamous cell carcinoma: a proposal for reclassification. *Br J Dermatol*. 2007 May;156 Suppl 3:8-12.
34. Araki K, Nagano T, Ueda M, Washio F, Watanabe S, Yamaguchi N, et al. Incidence of skin cancers and precancerous lesions in Japanese--risk factors and prevention. *J Epidemiol*. 1999 Dec;9(6 Suppl):S14-21.
35. Frost CA, Green AC, Williams GM. The prevalence and determinants of solar keratoses at a subtropical latitude (Queensland, Australia). *Br J Dermatol*. 1998 Dec;139(6):1033-9.
36. Ibrahim SF, Brown MD. Actinic keratoses: a comprehensive update. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2009 Jul;2(7):43-8.
37. Venna SS, Lee D, Stadecker MJ, Rogers GS. Clinical recognition of actinic keratoses in a high-risk population: how good are we? *Arch Dermatol*. 2005 Apr;141(4):507-9.
38. Gupta AK, Cooper EA, Feldman SR, Fleischer AB, Jr. A survey of office visits for actinic keratosis as reported by NAMCS, 1990-1999. National Ambulatory Medical Care Survey. *Cutis*. 2002 Aug;70(2 Suppl):8-13.
39. Marks R, Rennie G, Selwood T. The relationship of basal cell carcinomas and squamous cell carcinomas to solar keratoses. *Arch Dermatol*. 1988 Jul;124(7):1039-42.
40. Rigel Ds CC, Carucci J, et al. Actinic keratosis, basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma. 2 nd ed ed. *Dermatology*, editor. Philadelphia: Mosby; In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, et al, editors; 2008.
41. Moy RL. Clinical presentation of actinic keratoses and squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2000 Jan;42(1 Pt 2):8-10.
42. Quaedvlieg PJ, Tirsi E, Thissen MR, Krekels GA. Actinic keratosis: how to differentiate the good from the bad ones? *Eur J Dermatol*. 2006 Jul-Aug;16(4):335-9.

43. Quatresooz P, Pierard-Franchimont C, Paquet P, Hubert P, Delvenne P, Pierard GE. Crossroads between actinic keratosis and squamous cell carcinoma, and novel pharmacological issues. *Eur J Dermatol*. 2008 Jan-Feb;18(1):6-10.
44. Shoimer I, Rosen N, Muhn C. Current management of actinic keratoses. *Skin Therapy Lett*. 2010 May;15(5):5-7.
45. Goldberg LH, Mamelak AJ. Review of actinic keratosis. Part I: etiology, epidemiology and clinical presentation. *J Drugs Dermatol*. 2010 Sep;9(9):1125-32.
46. Callen JP, Bickers DR, Moy RL. Actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol*. 1997 Apr;36(4):650-3.
47. Dodson JM, DeSpain J, Hewett JE, Clark DP. Malignant potential of actinic keratoses and the controversy over treatment. A patient-oriented perspective. *Arch Dermatol*. 1991 Jul;127(7):1029-31.
48. Fuchs A, Marmur E. The kinetics of skin cancer: progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma. *Dermatol Surg*. 2007 Sep;33(9):1099-101.
49. Braakhuis BJ, Tabor MP, Kummer JA, Leemans CR, Brakenhoff RH. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Res*. 2003 Apr 15;63(8):1727-30.
50. Stockfleth E, Ferrandiz C, Grob JJ, Leigh I, Pehamberger H, Kerl H. Development of a treatment algorithm for actinic keratoses: a European Consensus. *Eur J Dermatol*. 2008 Nov-Dec;18(6):651-9.
51. Stockfleth E, Ulrich C, Meyer T, Christophers E. Epithelial malignancies in organ transplant patients: clinical presentation and new methods of treatment. *Recent Results Cancer Res*. 2002;160:251-8.
52. Dinehart SM, Chu DZ, Maners AW, Pollack SV. Immunosuppression in patients with metastatic squamous cell carcinoma from the skin. *J Dermatol Surg Oncol*. 1990 Mar;16(3):271-4.
53. Fu W, Cockerell CJ. The actinic (solar) keratosis: a 21st-century perspective. *Arch Dermatol*. 2003 Jan;139(1):66-70.
54. Smoller BR. Squamous cell carcinoma: from precursor lesions to high-risk variants. *Mod Pathol*. 2006 Feb;19 Suppl 2:S88-92.
55. Anwar J, Wrone DA, Kimyai-Asadi A, Alam M. The development of actinic keratosis into invasive squamous cell carcinoma: evidence and evolving classification schemes. *Clin Dermatol*. 2004 May-Jun;22(3):189-96.

56. Einspahr JG, Alberts DS, Warneke JA, Bozzo P, Basye J, Grogan TM, et al. Relationship of p53 mutations to epidermal cell proliferation and apoptosis in human UV-induced skin carcinogenesis. *Neoplasia*. 1999 Nov;1(5):468-75.
57. Filipowicz E, Adegboyega P, Sanchez RL, Gatalica Z. Expression of CD95 (Fas) in sun-exposed human skin and cutaneous carcinomas. *Cancer*. 2002 Feb 1;94(3):814-9.
58. Mortier L, Marchetti P, Delaporte E, Martin de Lassalle E, Thomas P, Piette F, et al. Progression of actinic keratosis to squamous cell carcinoma of the skin correlates with deletion of the 9p21 region encoding the p16(INK4a) tumor suppressor. *Cancer Lett*. 2002 Feb 25;176(2):205-14.
59. Jiang W, Ananthaswamy HN, Muller HK, Kripke ML. p53 protects against skin cancer induction by UV-B radiation. *Oncogene*. 1999 Jul 22;18(29):4247-53.
60. Barzilai A, Lyakhovitsky A, Trau H, Fogel M, Huszar M. Expression of p53 in the evolution of squamous cell carcinoma: correlation with the histology of the lesion. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Oct;57(4):669-76.
61. Carag HR, Prieto VG, Yballe LS, Shea CR. Utility of step sections: demonstration of additional pathological findings in biopsy samples initially diagnosed as actinic keratosis. *Arch Dermatol*. 2000 Apr;136(4):471-5.
62. Nagano T, Ueda M, Ichihashi M. Expression of p53 protein is an early event in ultraviolet light-induced cutaneous squamous cell carcinogenesis. *Arch Dermatol*. 1993 Sep;129(9):1157-61.
63. Batinac T, Zamolo G, Jonjic N, Gruber F, Petroveckii M. p53 protein expression and cell proliferation in non-neoplastic and neoplastic proliferative skin diseases. *Tumori*. 2004 Jan-Feb;90(1):120-7.
64. Soehnle H, Ouhtit A, Ananthaswamy ON. Mechanisms of induction of skin cancer by UV radiation. *Front Biosci*. 1997;2:d538-51.
65. Einspahr J, Alberts DS, Aickin M, Welch K, Bozzo P, Grogan T, et al. Expression of p53 protein in actinic keratosis, adjacent, normal-appearing, and non-sun-exposed human skin. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1997 Aug;6(8):583-7.
66. Ortonne JP. From actinic keratosis to squamous cell carcinoma. *Br J Dermatol*. 2002 Apr;146 Suppl 61:20-3.
67. Ziegler A, Jonason AS, Leffell DJ, Simon JA, Sharma HW, Kimmelman J, et al. Sunburn and p53 in the onset of skin cancer. *Nature*. 1994 Dec 22-29;372(6508):773-6.

68. Carpenter PM, Linden KG, McLaren CE, Li KT, Arain S, Barr RJ, et al. Nuclear morphometry and molecular biomarkers of actinic keratosis, sun-damaged, and nonexposed skin. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004 Dec;13(12):1996-2002.
69. Takata M, Saida T. Early cancers of the skin: clinical, histopathological, and molecular characteristics. *Int J Clin Oncol.* 2005 Dec;10(6):391-7.
70. Jonason AS, Kunala S, Price GJ, Restifo RJ, Spinelli HM, Persing JA, et al. Frequent clones of p53-mutated keratinocytes in normal human skin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996 Nov 26;93(24):14025-9.
71. Nindl I, Gottschling M, Krawtchenko N, Lehmann MD, Rowert-Huber J, Eberle J, et al. Low prevalence of p53, p16(INK4a) and Ha-ras tumour-specific mutations in low-graded actinic keratosis. *Br J Dermatol.* 2007 May;156 Suppl 3:34-9.
72. Brash DE, Ponten J. Skin precancer. *Cancer Surv.* 1998;32:69-113.
73. Taguchi M, Watanabe S, Yashima K, Murakami Y, Sekiya T, Ikeda S. Aberrations of the tumor suppressor p53 gene and p53 protein in solar keratosis in human skin. *J Invest Dermatol.* 1994 Oct;103(4):500-3.
74. Dornelas MT, Rodrigues MF, Machado DC, Gollner AM, Ferreira AP. [Expression of cell proliferation and apoptosis biomarkers in skin spinocellular carcinoma and actinic keratosis]. *An Bras Dermatol.* 2009 Oct;84(5):469-75.
75. Kim KH, Park EJ, Seo YJ, Cho HS, Kim CW, Kim KJ, et al. Immunohistochemical study of cyclooxygenase-2 and p53 expression in skin tumors. *J Dermatol.* 2006 May;33(5):319-25.
76. Park HR, Min SK, Cho HD, Kim KH, Shin HS, Park YE. Expression profiles of p63, p53, survivin, and hTERT in skin tumors. *J Cutan Pathol.* 2004 Sep;31(8):544-9.
77. Ribeiro D, Narikawa S, Marques ME. Expression of apoptotic and cell proliferation regulatory proteins in keratoacanthomas and squamous cell carcinomas of the skin. *Pathol Res Pract.* 2008;204(2):97-104.
78. Puizina-Ivic N, Sapunar D, Marasovic D, Miric L. An overview of Bcl-2 expression in histopathological variants of basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, actinic keratosis and seborrheic keratosis. *Coll Antropol.* 2008 Oct;32 Suppl 2:61-5.
79. Berhane T, Halliday GM, Cooke B, Barnetson RS. Inflammation is associated with progression of actinic keratoses to squamous cell carcinomas in humans. *Br J Dermatol.* 2002 May;146(5):810-5.

80. Tomkova H, Fujimoto W, Arata J. Expression of the bcl-2 homologue bax in normal human skin, psoriasis vulgaris and non-melanoma skin cancers. *Eur J Dermatol.* 1998 Jun;8(4):256-60.
81. Conscience I, Jovenin N, Coissard C, Lorenzato M, Durlach A, Grange F, et al. P16 is overexpressed in cutaneous carcinomas located on sun-exposed areas. *Eur J Dermatol.* 2006 Sep-Oct;16(5):518-22.
82. Thun MJ, Henley SJ, Patrono C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as anticancer agents: mechanistic, pharmacologic, and clinical issues. *J Natl Cancer Inst.* 2002 Feb 20;94(4):252-66.
83. Muller-Decker K, Reinerth G, Krieg P, Zimmermann R, Heise H, Bayerl C, et al. Prostaglandin-H-synthase isozyme expression in normal and neoplastic human skin. *Int J Cancer.* 1999 Aug 27;82(5):648-56.
84. Strieth S, Hartschuh W, Pilz L, Fusenig NE. Angiogenic switch occurs late in squamous cell carcinomas of human skin. *Br J Cancer.* 2000 Feb;82(3):591-600.
85. Detmar M, Velasco P, Richard L, Claffey KP, Streit M, Riccardi L, et al. Expression of vascular endothelial growth factor induces an invasive phenotype in human squamous cell carcinomas. *Am J Pathol.* 2000 Jan;156(1):159-67.
86. Nijsten T, Colpaert CG, Vermeulen PB, Harris AL, Van Marck E, Lambert J. Cyclooxygenase-2 expression and angiogenesis in squamous cell carcinoma of the skin and its precursors: a paired immunohistochemical study of 35 cases. *Br J Dermatol.* 2004 Oct;151(4):837-45.
87. Kullander J, Forslund O, Dillner J. Staphylococcus aureus and squamous cell carcinoma of the skin. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009 Feb;18(2):472-8.
88. Syverton J. The pathogenesis of the rabbit papillomato-carcinoma sequence. *Ann N Y Acad Sci.* 1952;54:1126-40.
89. McBride P, Neale R, Pandeya N, Green A. Sun-related factors, betapapillomavirus, and actinic keratoses: a prospective study. *Arch Dermatol.* 2007 Jul;143(7):862-8.
90. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med.* 2003 Apr 24;348(17):1681-91.
91. Struijk L, Hall L, van der Meijden E, Wanningen P, Bavinck JN, Neale R, et al. Markers of cutaneous human papillomavirus infection in individuals with tumor-free skin, actinic keratoses, and squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006 Mar;15(3):529-35.



92. Astori G, Lavergne D, Benton C, Hockmayr B, Egawa K, Garbe C, et al. Human papillomaviruses are commonly found in normal skin of immunocompetent hosts. *J Invest Dermatol.* 1998 May;110(5):752-5.
93. Meyer T, Arndt R, Christophers E, Nindl I, Stockfleth E. Importance of human papillomaviruses for the development of skin cancer. *Cancer Detect Prev.* 2001;25(6):533-47.